



Factor de transferencia como inmunomodulador específico en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa

G Flores Sandoval,* J Gómez Vera,** M Orea Solano,*† J López Tiro,* E Serrano,*** Abraham Rodríguez,*** Azucena Rodríguez,** S Estrada Parra,*** N Jiménez Saab*

RESUMEN

Antecedentes: la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel que se relaciona con concentraciones elevadas de inmunoglobulina E, eosinofilia y alteración de los linfocitos. El factor de transferencia extracto dializable de los leucocitos modula la producción de citocinas proinflamatorias y la actividad de los linfocitos T.

Objetivo: determinar la eficacia del factor de transferencia como tratamiento inmunomodulador en la dermatitis atópica moderada a severa con los datos actualmente publicados.

Material y métodos: se realizó una búsqueda en Medline y EMBASE de artículos relacionados con el factor de transferencia y sus efectos en la dermatitis atópica moderada a severa. Se incluyeron estudios de pacientes con dermatitis atópica tratados con factor de transferencia, se clasificó su actividad por medio del SCORAD (*scoring index of atopic dermatitis*) y se les comparó con un grupo control.

Resultados: se encontraron siete estudios que incluyen a 121 pacientes y a 88 controles; se demuestra que existe mejoría clínica estadísticamente significativa en los pacientes tratados con factor de transferencia, ya que tuvieron menor puntuación del SCORAD y disminución de inmunoglobulina E y eosinófilos.

Conclusiones: el factor de transferencia en la dermatitis atópica moderada y severa es un tratamiento de elección que muestra seguridad y eficacia.

Palabras clave: dermatitis atópica, factor de transferencia, atopia, inmunomodulador.

ABSTRACT

Background: Atopic dermatitis is a skin inflammatory disease which has been associated to high levels of IgE, eosinophiles and change of T lymphocytes. The transfer factor is an immunomodulator active substance and decreases the number of inflammatory cells and the severity of the symptoms of atopic dermatitis.

Objective: To determine the efficacy of the transfer factor as treatment of moderate and severe atopic dermatitis.

Material and methods: Articles related to treatment with transfer factor in the atopic dermatitis were looked up in Medline and EMBASE, and the ones referring to controlled studies in patients with moderate and severe atopic dermatitis in accord to SCORAD.

Results: We found seven articles with 121 patients and 88 controls demonstrating significant decrease in the symptoms of the SCORAD index, decreased IgE, and eosinophils in patients treated with transfer factor.

Conclusions: The transfer factor is a choice treatment for moderate and severe atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, treatment transfer factor.

* Médicos del servicio de inmunología y alergia.

** Jefe del servicio de inmunología y alergia.
Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE.

*** Departamento de Inmunología, Escuela de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

Correspondencia: Dra. Graciela Flores Sandoval. Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE. Av. Universidad núm. 1321, col. Florida, México, DF.

E-mail: jgomezvera@yahoo.com.mx.

Recibido: julio, 2005. Aceptado: septiembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicas.com.mx

El factor de transferencia fue estudiado por Lawrence en 1949 y 1955. Él demostró que el lisado de leucocitos humanos purificados, aplicado a pacientes con depresión de la sensibilidad celular, provocaba su estimulación.¹

La rotura de células linfoides o leucocitarias en solución acuosa, seguida por diálisis o ultrafiltración para obtener una fracción de bajo peso molecular, produce el extracto dializable de leucocitos, denominado posteriormente factor de transferencia. Este extracto constituye un elemento activo, que tiene la característica de transferir hipersensibilidad retardada antígeno

específica.^{2,3,4} El factor de transferencia contiene más de 200 moléculas que pesan de 1 a 10 kDa. Las moléculas encargadas de transferir la repuesta específica de antígeno tienen un peso molecular de 3.5 a 5 kDa y se denominan factores de transferencia específicos. El extracto dializable de leucocitos es responsable de otras actividades biológicas, como: la conversión de la respuesta inmunitaria celular específica; la capacitación y proliferación de los linfocitos para la producción de citocinas como FNT alfa, IL-6 e IL-8; la expresión de la actividad litolóxica de linfocitos, el incremento del IFN gamma y la expresión de los receptores Toll TLR2 y TLR4; la inhibición de la actividad del FNκ B, y el incremento de las concentraciones de AMP cíclico.^{3,5}

La dermatitis atópica es una afectación inflamatoria de la piel cuyo origen se desconoce. Es la enfermedad cutánea crónica más frecuente en niños, y puede dañar a cualquier grupo de edad. Tiene distribución mundial y su prevalencia, al igual que otras enfermedades atópicas, ha seguido aumentando y excede 10% en muchos países.^{6,7}

Con frecuencia, la dermatitis atópica es la primera manifestación de diátesis atópica. Alrededor de 50% de los pacientes manifiestan asma o rinitis alérgica; situación denominada marcha atópica.⁸ A pesar de que los alimentos y los inhalantes desempeñan el papel de alérgenos en la inflamación cutánea, en algunos pacientes con dermatitis atópica las toxinas secretadas por *Staphylococcus aureus* actúan como superantígenos y pueden contribuir a la inflamación persistente.^{9,10}

Se demostraron varias anomalías en las células de la sangre periférica de los pacientes con esta afectación, las cuales reflejan cambios en la piel atópica. Entre estas anomalías se encuentran: la elevación de inmunoglobulina E, la eosinofilia y la activación crónica de macrófagos; se incrementa la secreción del factor estimulante de colonias de granulocito-monocito, de IL-4 e IL-5 secretadas por los linfocitos Th2, y disminuye la producción del interferón gamma producido por los linfocitos Th1.¹¹ Los eosinófilos y las citocinas proinflamatorias son importantes, ya que al liberar sus gránulos proteínicos producen daño directo en los tejidos y contribuyen a que se vuelva crónico.¹²

El SCORAD (*scoring index of atopic dermatitis*) es un instrumento de recopilación de datos clínicos validado mundialmente. En él se evalúa la extensión de la

lesión y su actividad, y se divide a la dermatitis atópica en tres estadios: leve, de 0 a 25 puntos; moderada, de 26 a 50 puntos, y severa, más de 50 puntos.¹³

La dermatitis atópica es un padecimiento complejo, por lo que se requieren varias terapéuticas para su tratamiento, como: humectar e hidratar la piel y evitar el alérgeno implicado. Los esteroides continúan siendo la piedra angular en el tratamiento farmacológico. Pese a su eficacia clínica, los efectos colaterales por el uso prolongado limitan su administración y las lesiones reaparecen después de su suspensión.

Otros métodos utilizados son la fototerapia y la prescripción de algunos fármacos, como: los antihistamínicos, ansiolíticos, inmunosupresores e inmunomoduladores; también se administran inhibidores tópicos de la calcineurina, tacrolimus y pimecrolimus, los cuales, por la capacidad de inhibir la calcineurina, modulan la activación de múltiples células, citocinas y probablemente sean responsables de la eficacia clínica en la dermatitis atópica.¹⁴⁻¹⁷

El efecto del factor de transferencia como tratamiento inmunomodulador en la dermatitis atópica se debe a su capacidad para “desbloquear” a los linfocitos T, responsables de la inmunidad celular. También, tienen un claro efecto modulador en los enfermos alérgicos al virar la respuesta Th2 a Th1. Estudios clínicos de pacientes asmáticos o con dermatitis atópica demostraron la disminución de la concentración sérica de inmunoglobulina E en los pacientes alérgicos. El factor de transferencia puede trasladar una respuesta inmunológica celular de una persona a otra sin tener que transportar las células: es suficiente con su extracto. Otra gran ventaja de este producto es que su aplicación se relaciona con muy pocos o nulos efectos secundarios; sólo se han reportado hiperpirexia y un caso de lesiones multifocales cerebrales.^{18,19} De las múltiples afecciones clínicas en las que se utilizó el factor de transferencia como inmunomodulador, al parecer con resultados favorables, destacan: enfermedades infecciosas virales,²⁰ enfermedades neoplásicas,²¹ epilepsia,²² asma,²³ y dermatitis atópica,²⁴ entre otros muchos padecimientos que cursan con un común denominador que es la deficiencia de la función de la inmunidad celular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se buscó en Medline y EMBASE artículos relacionados con el factor de transferencia y sus efectos en la dermatitis atópica. Se incluyeron estudios de pacientes diagnosticados con dermatitis atópica (según criterios de Hanifin Rafka) tratados con factor de transferencia. Su actividad se clasificó por medio del SCORAD (*scoring index of atopic dermatitis*) y se comparó con el grupo control.

Se incluyeron estudios con estadificación de la enfermedad desde moderada hasta severa. Las variables estudiadas en dichos estudios son diversas; las constantes son: concentraciones de inmunoglobulina E y eosinófilos periféricos, así como mejoría clínica (SCORAD). Otras fueron: comparación de respuesta al tratamiento con talidomida, apoptosis (CD95) e índice de necrosis (macrófagos y linfocitos), y medición de CD4 periféricos, IL-4, conteo de linfocitos B y T, NK y CD8.

RESULTADOS

Se consideraron siete estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Seis de ellos se realizaron en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en colaboración con el departamento de inmunología de la Escuela de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional en la Ciudad de México.

En total, se estudiaron 121 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa tratados con factor de transferencia y se compararon con 88 controles. La media de edad fue de 24.18 años; 54 eran varones (44.6%) y 67 mujeres (55.3%). La disminución del puntaje del SCORAD fue el resultado clínico común en los estudios y mostró mejoría clínica con diferencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con factor de transferencia ($p > 0.017$ a $p > 0.05$).²⁴⁻²⁸ También existen datos de mejoría en parámetros celulares (aumento de CD4),^{15,24,25,28} en concentraciones de interleucinas (disminución de IL-4),^{26,27} e inmunoglobulinas, sin reportar efectos secundarios. Cabe señalar que estas variables no fueron estudiadas de manera constante en todos los casos incluidos (cuadros 1 al 3).

Otros parámetros estudiados por los autores fueron la expresión de marcadores apoptóticos CD95 y MBP. Ambos, según Beltrán y colaboradores,²⁵ aumentan en los pacientes con dermatitis atópica tratados con factor de transferencia, lo anterior lo explica el aumento, hasta el tercer mes del estudio, de las cifras de eosinófilos. El reporte de otros investigadores sobre este tema señala que los pacientes se estabilizan hacia el sexto mes.

La administración del factor de transferencia, en comparación con otros tratamientos como ciclosporina A y talidomida, no mostró diferencia estadística significativa entre los grupos estudiados.^{26,28} Se encontró mejoría clínica y celular en ambos grupos, a diferencia de una disminución estadísticamente significativa que se manifestó en el grupo de pacientes con ciclosporina A en la concentración de CD4.²⁸

Cuadro 1. Datos epidemiológicos

	Autor	Núm. pacientes	Edad promedio (años)	Sexo
1.	Tiznado O, Orea S, Flores S, et al. ¹⁵	20 casos/10 controles	16.7	5 M 15 F
2.	Beltrán de Paz C, Flores Sandoval G, et al. ²⁵	20 casos/10 controles	36	8 M 12 F
3.	García Ángeles J, Flores Sandoval G, et al. ²⁴	15 casos/15 controles	27	7 M 8 F
4.	Navarro Cruz D, Serrano Miranda E, et al. ²⁷	30 casos/30 controles (mismos pacientes)	9.9	12 M 18 F
5.	Sosa M, Flores G, Estrada S, et al. ²⁶	14 casos/5 controles Talidomida ¿?	30	7 M 12 F
6.	Jarish R, Eibl M, et al. ²⁹	10 casos/10 controles	¿?	¿?
7.	Cordero M, Flores, et al. ²⁸	20 pacientes (12 factor transferencia/8 ciclosporina A)	25.5	10 M 10 F

Cuadro 2. Resultados clínicos

Autor	SCORAD inicial	SCORAD final	Seguimiento
1.	DA moderada	Mejoría	10 semanas
2.	DA moderada/DA severa	Mejoría significativa (p<0.05)	3 meses
3.	DA moderada DA severa	Mejoría significativa (p<0.05)	3 meses
4.	DA moderada DA severa	Mejoría significativa (p<0.05)	4 meses
5.	DA severa	Mejoría significativa (p<0.05)	6 meses
6.	DA severa	Sin diferencia	No mencionado
7.	DA severa	Mejoría significativa (p<0.05)	9 meses

Cuadro 3. Parámetros de laboratorio

Autor	CD 4	IL 4	Eosinófilos	Inmunoglobulina E
1.	Aumento significativo (p<0.001)	No medido	Disminuye eosinófilos p = 0.0017	Disminuyó p >0.05
2.	Aumentó 23% (p>0.05)	No medido	Aumentan eosinófilos (1178 a 2265±1957)	¿?
3.	Aumentó 2.5%, p no significativa	No medido	Aumentan eosinófilos 13%	Aumento no significativo al final del estudio
4.	No medido	Disminuye IL-4	Sin cambios antes y después del factor de transferencia	Disminución del 15% con p no significativa
5.	No medido	Disminuye IL-4 (24%)	Sin cambios antes y después del factor de transferencia	Disminución de la IgE (p ¿?)
6.	No medido	No medido	¿?	Disminución de la IgE (p ¿?)
7.	Aumento en el grupo de factor de transferencia y disminución en el grupo de ciclosporina	No medido	Disminución significativa de eosinófilos en ambos grupos p<0.05	Disminución sin significado estadístico

De los estudios incluidos, ninguno mencionó efectos secundarios indeseables con el uso del factor de transferencia, no ocurrió lo mismo con la talidomida y la ciclosporina A.

DISCUSIÓN

La dermatitis atópica es un padecimiento frecuente en niños y adultos. En muchos casos, su control es difícil por los múltiples factores etiopatogénicos que se involucran.

A través del tiempo, se han buscado diversas armas terapéuticas para lograr la remisión del padecimiento sin efectos secundarios. Hasta la fecha, la piedra angular en el tratamiento de la dermatitis atópica son los corticoesteroides tópicos. Como sabemos, la utilización de este tipo de medicamentos puede causar, a largo

plazo, efectos tópicos indeseables, e incluso sistémicos. Por ello, se ha tratado de modificar la respuesta inmunitaria con base en estudios científicos. En ellos, se demuestra que la inmunopatogénesis en la dermatitis atópica abarca desde las alteraciones en la inmunidad humoral clásica de las enfermedades alérgicas, hasta alteraciones en la inmunidad celular y fagocitosis, así como en la composición bioquímica de la piel y la regulación nerviosa; todo ello bajo un sustrato genético importante que favorece su expresión. Las alteraciones humorales incluyen aumento de la respuesta Th2, con el consecuente incremento de interleucinas 4, 5, 10 y 13. En los estudios previamente mostrados encontramos disminución de IL-4^{26,27} y aumento de células CD4 como parte de la respuesta inmunomoduladora de los pacientes tratados con factor de transferencia.^{15,24,25,28}

También se ha relacionado la síntesis exagerada de inmunoglobulina E,³⁰ que es una constante en este padecimiento; seis de los siete estudios muestran disminución de este parámetro posterior al tratamiento con factor de transferencia.^{15,24,26-29}

Existen también pruebas de apoptosis tardía en los eosinófilos, lo cual condiciona la liberación de factores inflamatorios.³¹ Beltrán y colaboradores demostraron mayor expresión de marcadores de apoptosis en los primeros tres meses de tratamiento con factor de transferencia, así como mejoría clínica significativa. Al parecer este aspecto es uno de los implicados en la génesis tan compleja de la dermatitis atópica.²⁵

Existen datos suficientes de que algunos microorganismos, como *Staphylococcus aureus*, actúan como superantígeno y contribuyen a la reanudación y a la inflamación crónica persistente en la dermatitis atópica.³² El factor de transferencia aumenta las concentraciones de CD4 y CD8, así como la cuenta de leucocitos totales. Esto puede condicionar la mejoría clínica al aumentar la inmunidad celular y regular la estimulación policlonal por superantígenos.³³

Los siete estudios encontrados en la literatura médica mostraron mejoría clínica en el SCORAD con la utilización del factor de transferencia, lo que permite inferir que, pese a que la estructura química y molecular del factor de transferencia no se ha definido totalmente, se conocen sus funciones inmunorreguladoras. Éstas son útiles por los motivos antes expuestos; actúan en la etiopatogenia de la dermatitis atópica y los pacientes muestran mejoría clínica evidente. Los resultados nos guían a una nueva modalidad en el tratamiento al utilizar medicamentos sistémicos que ayuden a regular el sistema inmunitario, además de las nuevas directrices tópicas no esteroides que se han propuesto últimamente.³⁴

Según la evidencia mostrada por estudios anteriores y la experiencia clínica en la utilización del factor de transferencia como tratamiento en la dermatitis atópica moderada a severa, el esquema de tratamiento se divide en dos fases: inducción a la remisión y mantenimiento. En la primera se administra una unidad diaria durante cinco a siete días, dos unidades por semana durante ocho a doce semanas y una unidad cada semana por ocho a doce semanas. En el mantenimiento se administra una unidad cada 15 días por ocho a

doce semanas y, posteriormente, una unidad cada mes durante seis meses. La duración aproximada del tratamiento recomendado según este esquema es de 12 a 15 meses.

CONCLUSIÓN

Los estudios analizados coinciden en que el factor de transferencia es un agente terapéutico eficaz y seguro en el tratamiento de los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa. Con el tratamiento se logra la mejoría clínica significativa, lo que sugiere la regulación de la respuesta inmunitaria alterada que se demostró en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Kirckpatrick C. Transfer factor. *J Allergy Clin Immunol* 1993;81(5):803-13.
2. Khan A, Bellars W, Greater W. The usefulness of transfer factor associated with frequent infections. *Ann Allergy* 1978;40:229-32.
3. Di Prisco MA, Jimenez JC, López-Saura P. Clinical and immunological evaluation of asthmatic patient in double blind treatment protocol with transfer factor. *Biología Aplicada* 1995;12(1):17-21.
4. García Martín M, Cruza Cáceros M, et al. Factor de transferencia y extractos bacterianos en asmáticos con infecciones respiratorias a recurrentes. *Alergia Inmunol Pediatr* 1998;17(4):124-7.
5. Ojeda MO, van't Veer C, Fernández Ortega CB, Arana Rosainz J, Buurman WA. Dializable leukocyte extract differentially regulates the production of TNF alpha, IL 6, and IL 8, in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;325(3):1075-8.
6. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:125-38.
7. Boguniewicz M. Terapia combinada y nuevas directrices para el tratamiento de la dermatitis atópica. *Allergy and Asthma Proc* 2002;16(6):24-7.
8. Linna O, Kokkonen J, Lahteia P, Tammela O. Ten year prognosis for generalizad infantile eczema. *Acta Paediatr* 1992;81:1013-6.
9. Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis: evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1990; 92:1374-80.
10. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:119-24.
11. Pucci N, Lombardi E, Novembre E, Farina S, Bernardini R, Rossi E, et al. Urinary eosinophil protein X and serum eosinophil

- cationic protein in infants and young children with atopic dermatitis: correlation with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:353-7.
12. Magnani M. A role for eosinophils in the pathogenesis of skin lesion in patients with food sensitive atopic dermatitis in infancy with IgE food sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:47-57.
 13. European Task Force of Atopic Dermatitis. Severity scored for atopic dermatitis the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186(1):23-31.
 14. Knoell K, et al. Atopic dermatitis. *Pediatrics* 1999;20:250-60.
 15. Tiznado O, Orea S, Flores S, et al. Mediadores inflamatorios en pacientes con dermatitis atópica posterior al tratamiento con factor de transferencia. *Rev Alerg Mex* 2004;51(4):151-4.
 16. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK 506 a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces*. I fermentation, isolation physico-chemical and biologic characteristics. *J Antibiot* 1987;40(9):1249-55.
 17. Liu J, Farmer JD, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991;66:807-15.
 18. Fudenberg HH. Transfer factor: past, present and future. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989;29:475-516.
 19. Foschi FG, Marsigli L, Bernardi M, et al. Acute multifocal cerebral white matter lesions during transfer factor therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(1):114-5.
 20. Konlee M. New treatments for hepatitis B and C (antigen-specific transfer for A, B, and C). *Posit Health News* 1998;17:19-21.
 21. Fujisawa T, Yamaguchi Y. Postoperative immunostimulation after complete resection improves survival of patients with stage I non small cell lung carcinoma. *Cancer* 1996;78(9):1892-8.
 22. Mokran V, Simko M, Nyulassy S. Epileptic seizures and immune disorders. *Bratisl Lek Listy* 1997;98(4):229-33.
 23. Di Prisco MA, Jimenez JC, López-Saura P. Clinical and immunological evaluation of asthma patient in a double blind treatment protocol with transfer factor. *Biotecnología Aplicada* 1995;12(1):17-21.
 24. García-Ángeles J, Flores-Sandoval G, Orea-Solano M, et al. Lymphocyte apoptosis in atopic dermatitis treated with transfer factor. *Rev Alerg Mex* 2003;50(1):3-7.
 25. Beltran de Paz C, Flores-Sandoval G, Orea-Solano M, et al. Implicaciones psicológicas, inmunológicas y endocrinológicas en la dermatitis atópica. *Rev Alerg Mex* 2003;50(2):54-59.
 26. Sosa M, Flores G, Estrada S, Orea M, Gomez-Vera J. Comparative treatment between thalidomide and transfer factor in severe atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex* 2001;48(2):56-64.
 27. Navarro-Cruz D, Serrano-Miranda E, Orea-Solano M, et al. Factor de transferencia en dermatitis atópica moderada y severa. *Rev Alerg Mex* 1996;43(5):116-23.
 28. Cordero M, et al. Seguridad y eficacia en el tratamiento de la DA severa con ciclosporina A y factor de transferencia. *Rev Alergia Mex* 1999;46:49-60.
 29. Jarish R, Eibl M, Sandor I, Boltz A. Influence of dialyzable transfer factor on IgE concentrations in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1981;36(2):99-105.
 30. Yu B, Sawai T, Uehara M, Ishida T, Horiike K, Nozaki M. Immediate hypersensitivity skin reactions to human dander in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1988;124(10):1530-4.
 31. Wedi B, Raap U, Lewrick H, Kapp A. Delayed eosinophil programmed cell death *in vitro*: a common feature of inhalant allergy and extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):536-43.
 32. Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993;92(3):1374-80.
 33. Estrada P, Nagava A, et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol* 1998;20(19):521-35.
 34. Sakuma S, Higashi Y, Sato N, Sakasawa T, Sengoku, T, Ohkubo Y, et al. Tacrolimus suppressed the production of cytokines involved in atopic dermatitis by direct stimulation of human PBMC system (comparison with steroids). *Int Immunopharmacol* 2001;1(6):1219-26.